

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Oktober 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/094671 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61B 5/00**

HAMMER, Martin [DE/DE]; Am Kochersgraben 12,
07749 Jena (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2005/000588

(74) Anwälte: BERTRAM, Helmut usw.; Oehmke & Kollegen, Neugasse 13, 07743 Jena (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2005 (31.03.2005)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(30) Angaben zur Priorität:
10 2004 016 435.5 31. März 2004 (31.03.2004) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): IMEDOS GMBH [DE/DE]; Am Nasstal 4, 07751 Jena (DE).

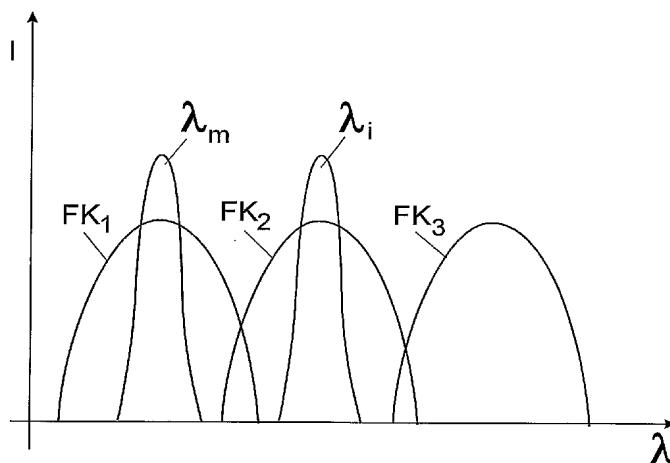
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VILSER, Walthard [DE/DE]; Sigismundstrasse 8, 07407 Rudolstadt (DE).



(54) Title: SPECTRAL PHOTOMETRY METHOD FOR DETERMINING THE OXYGEN SATURATION OF THE BLOOD IN OPTICALLY ACCESSIBLE BLOOD VESSELS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR SPEKTRALPHOTOMETRISCHEN ERMITTlung DER SAUERSTOFFSÄTTIGUNG DES BLUTES IN OPTISCH ZUGÄNGLICHEN BLUTGEFÄSSEN



WO 2005/094671 A1

(57) Abstract: The invention relates to a spectral photometry method for determining the oxygen saturation of the blood in optically accessible blood vessels, by determining the intensity of the reflection of said blood vessels and of their environment that is devoid of vessels, using at least two spectrally diverse images. The aim of the invention is to reduce the stress on the patient during the capture of the spectrally diverse images, achieving at the same time an improved signal-to-noise ratio. In addition, the improved method aims to guarantee a clear association of arteries and veins in the images and to deliver more meaningful values for the oxygen saturation. To capture the spectrally diverse images, the blood vessels and their environment are simultaneously illuminated by illumination radiation of at least one measuring wavelength and at least one reference wavelength, each measuring and reference wavelength being tuned to a respective colour channel of a colour camera that captures the images, in order to be received by said colour channel.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Bei einem Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen durch Bestimmung der Intensität der Reflexion von den Blutgefäßen und deren gefäßfreier Umgebung anhand mindestens zweier spektral verschiedener Bilder besteht die verschiedenen Bilder herabzusetzen und gleichzeitig ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen. Ferner soll das verbesserte Verfahren eine eindeutige Zuordnung von Arterien und Venen in den bildlichen Darstellungen gewährleisten und aussagekräftigere Werte für die Sauerstoffsättigung liefern. Die Blutgefäße und deren Umgebung werden zur Aufnahme der spektral verschiedenen Bilder gleichzeitig mit mindestens einer Messwellenlänge und mindestens einer Referenzwellenlänge einer Beleuchtungsstrahlung beleuchtet, wobei jede Mess- und Referenzwellenlänge auf je einen Farbkanal einer zur Aufnahme der Bilder dienenden Farbkamera abgestimmt ist, um von diesem Farbkanal empfangen zu werden.

Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen

- 5 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen durch Bestimmung der Intensität der Reflexion von den Blutgefäßen und deren gefäßfreier Umgebung anhand mindestens zweier spektral
10 verschiedener Bilder und eines empirisch ermittelten Zusammenhangs zwischen der Sauerstoffsättigung und einem Verhältnis der Intensitäten der Reflexion von den Blutgefäßen und ihrer gefäßfreien Umgebung.
- 15 Das erfindungsgemäße Verfahren ist insbesondere für die Anwendung am menschlichen Augenhintergrund vorgesehen, aber nicht darauf beschränkt.

Die Sauerstoffsättigung einer Hämoglobinprobe lässt sich durch
20 den Vergleich des Spektrums einer Probe mit den Spektren von vollständig oxygeniertem und vollständig reduziertem Hämoglobin prinzipiell bestimmen, da sich das Absorptionsspektrum des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin, wie allgemein bekannt, mit der Sauerstoffsättigung ändert.

25 So hat Delori in Appl. Opt 27, 1988, 1113-1125 auf der Basis des Lambert - Beerschen Gesetzes beruhend, ein Verfahren für die Oximetrie in retinalen Gefäßen beschrieben, das Messungen bei drei Wellenlängen nutzt, um Streuverluste zu kompensieren.

30 Eine Vielzahl weiterer Verfahren und Vorrichtungen zur Oximetrie am Augenhintergrund, die auf dem Lambert - Beerschen Gesetz beruhen und z. B. bekannt sind aus DE 199 20 157 A1, US

4,253,744, US 4,305,398, US 4 485 820, US 5 119 814, US
5,308,919, US 5,318,022, US 5,776,060 sowie US 5,935,076,
haben den Nachteil, dass der sehr komplexe Vorgang der
Lichtausbreitung in einem, in die Netzhaut eingebetteten
5 Blutgefäß und in der Umgebung dieses Blutgefäßes nur
unzureichend modelliert wird. Das hat zur Folge, dass ungenaue
und zum Teil falsche Werte für die Sauerstoffsättigung
resultieren.

10 In der DE 102 17 543 A 1 ist ein Verfahren beschrieben,
welches durch Vergleich eines gemessenen Spektrums mit den
Spektren von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin bei vier
Wellenlängen eine Bestimmung der Sauerstoffsättigung
ermöglicht. Störgrößen, wie die Absorption anderer Pigmente
15 und die Streuung im Gewebe, werden dabei durch eine lineare
Transformation der logarithmierten Spektren kompensiert.
Nachteilig ist hierbei, dass die vier Wellenlängen in einem
Spektralbereich liegen, in dem das Blut stark absorbiert.
Aufgrund des dadurch bedingten niedrigen Signal - Rausch -
20 Verhältnisses ist es schwierig, die erforderliche hohe
Genauigkeit bei den Reflexionsmessungen an Gefäßen des
Augenhintergrundes zu erreichen.

Bei einem in der WO 00/06017 A1 enthaltenen Verfahren wird zur
25 Ermittlung der Sauerstoffsättigung ein mit einer Funduskamera
vom Augenhintergrund aufgenommenes Zwischenbild in zwei Bilder
aufgeteilt, die derart gefiltert werden, dass die beiden
Bilder voneinander verschiedene Wellenlängen aufweisen, die
für die elektronische Aufzeichnung in Bezug auf die
30 Sauerstoffsättigung des Blutes optimiert sind. Die Bilder
werden dahingehend ausgewertet, dass die Reflexion des
Blutgefäßes und die seiner Umgebung bestimmt wird. Die
Ermittlung der Sauerstoffsättigungswerte erfolgt schließlich

auf der Grundlage empirischer Beziehungen zwischen Sauerstoffsättigung und einer sich aus dem Kontrast des Blutgefäßes zu seiner Umgebung ergebenden optischen Dichteverhältnisses.

5

Ein Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass eine quantitative Messung der Sauerstoffsättigung nur in Venen möglich ist, für die das optische Dichteverhältnis einer zugeordneten Arterie bei Beatmung des Patienten mit reinem Sauerstoff bekannt ist.

10

Das hat unvorteilhaft zur Folge, dass

- jeder Patient für die Untersuchung mit Sauerstoff zu beatmen ist,
- vom Untersuchenden eine Klassifikation der Blutgefäße in Venen und Arterien vorgenommen werden muss, obwohl
- eine eindeutige Zuordnung von Arterien und Venen in den bildlichen Darstellungen nur mit zusätzlichem Aufwand möglich ist.

Darüber hinaus ist das Verfahren nicht völlig unabhängig von der Melanin - Pigmentierung des Augenhintergrundes.

15

Ausgehend hiervon ist es Aufgabe der Erfindung, das eingangs genannte Verfahren so zu verbessern, dass die Patientenbelastung bei der Aufnahme der spektral verschiedenen Bilder herabgesetzt und gleichzeitig ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis erreicht wird. Ferner soll das verbesserte Verfahren aussagekräftigere Werte für die Sauerstoffsättigung liefern und den Aufwand für die Zuordnung von Arterien und Venen in den bildlichen Darstellungen verringern.

20

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe bei dem Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen der eingangs

- genannten Art dadurch erreicht, dass die Blutgefäße und deren Umgebung zur Aufnahme der spektral verschiedenen Bilder gleichzeitig mit mindestens einer Messwellenlänge und mindestens einer Referenzwellenlänge einer Beleuchtungsstrahlung beleuchtet werden, und dass jede Mess- und Referenzwellenlänge auf je einen Farbkanal einer zur Aufnahme der Bilder dienenden Farbkamera abgestimmt ist, um von diesem Farbkanal empfangen zu werden.
- 10 Als Messwellenlänge dient bevorzugt eine Wellenlänge, bei der sich die Reflexion von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin unterscheidet und als Referenzwellenlänge ist eine isosbestische Wellenlänge des Hämoglobins vorgesehen.
- 15 Besonders vorteilhaft ist es, dass die Beleuchtungsbelastung der Patienten durch die beleuchtungsseitige Begrenzung der Beleuchtungsstrahlung auf die ausgewählten und in Beziehung zu den Farbkanälen der Farbkamera stehenden spektralen Abschnitte der Beleuchtungsstrahlung erheblich reduziert wird. Außerdem 20 wirkt sich diese Maßnahme vorteilhaft auf das erzielbare Signal-Rausch-Verhältnis aus.

Die Sauerstoffsättigung wird als lineare Funktion des Quotienten der logarithmierten Reflexionsverhältnisse in der 25 gefäßfreien Umgebung und auf dem Blutgefäß bei der Messwellenlänge und der isosbestischen Wellenlänge bestimmt. Anstieg und lineares Glied der linearen Funktion werden empirisch aus Messreihen an mehreren Blutgefäßen ermittelt.

30 Besonders vorteilhaft ist die Zuhilfenahme von empirisch ermittelten und additiv zu berücksichtigenden Korrekturen zur Kompensation von störenden Einflüssen, die durch eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Gefäßdurchmesser und

von der Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße verursacht sind.

Beide Korrektive sind lineare Funktionen der jeweils zu kompensierenden Störgröße - Gefäßdurchmesser bzw.

5 Pigmentierung - wobei Anstieg und lineares Glied der beiden linearen Funktionen empirisch bestimmt werden. Die Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße wird durch den Logarithmus des Quotienten der Reflexionswerte von der Umgebung der Blutgefäße bei der Messwellenlänge und der
10 isosbestischen Wellenlänge bestimmt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist bevorzugt so ausgebildet, dass Arterien und Venen anhand des Quotienten der logarithmierten Reflexionsverhältnisse in der gefäßfreien
15 Umgebung des Blutgefäßes und auf dem Blutgefäß bei der Messwellenlänge und der isosbestischen Wellenlänge unterschieden werden.

Die Erkennung der Blutgefäße und deren Richtung sowie der
20 gefäßfreien Umgebung kann automatisch durch bildverarbeitende Mittel oder manuell erfolgen. Auf ebensolche Weise können spiegelnde Reflexe auf den Blutgefäßen identifiziert und eliminiert werden.

25 Vorteilhaft wird bei der Messung der Reflexionswerte senkrecht zur Richtung des Blutgefäßes über die Reflexionswerte aller zum Blutgefäß gehörenden Bildpunkte gemittelt. Entlang der Richtung des Blutgefäßes können mehrere, senkrecht zur Richtung des Blutgefäßes gemittelte Reflexionswerte bestimmt
30 werden, über die der Mittelwert gebildet wird.

Eine besondere Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, dass die Bestimmung der Sauerstoffsättigung als Reaktion auf

physiologische Provokationen oder Stimulationen durchgeführt wird. Das kann auf unterschiedliche Weise erfolgen, wie z. B. durch Flickerlicht, durch Beatmung des Probanden mit Sauerstoff oder mit Carbogen.

5

Für eine optische Beeinflussung eignet sich besonders ein Verfahren, bei dem Licht mindestens einer Lichtquelle durch einen in einem Beleuchtungsstrahlengang einer bildgebenden Einrichtung angeordneten Lichtmanipulator programmtechnisch 10 modifiziert wird, und bei dem das modifizierte Licht zur Beleuchtung und zur wahlweisen Provokation oder Stimulierung verwendet wird.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren bestimmte 15 Sauerstoffsättigung kann in vielfältiger Weise zu diagnostischen Zwecken genutzt werden. Diesbezüglich vorteilhafte Anwendungen sind den abhängigen Ansprüchen zu entnehmen.

20 Die Erfindung bezieht sich ferner auf ein Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen der eingangs genannten Art, bei dem die Sauerstoffsättigung als lineare Funktion des Quotienten der logarithmierten 25 Reflexionsverhältnisse in der gefäßfreien Umgebung und auf dem Blutgefäß bei einer Messwellenlänge, bei der sich die Reflexion von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin unterscheidet und einer isosbestischen Wellenlänge des Hämoglobins als Referenzwellenlänge bestimmt wird, und der 30 Anstieg und das lineare Glied der linearen Funktion empirisch aus Messreihen an mehreren Blutgefäßen ermittelt werden.

Störungen durch eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Gefäßdurchmesser und von der Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße können durch empirisch ermittelte und additiv zu berücksichtigende Korrektive kompensiert werden.

- 5 Die Erfindung soll nachstehend anhand der schematischen Zeichnung näher erläutert werden. Es zeigen:

Fig. 1 eine vereinfachte Darstellung des Aufbaus einer bildgebenden Einrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens

Fig. 2 die Lage selektierter Wellenlängenbereiche in den Farbkanälen, wenn die beleuchtungsseitig bereitgestellten Wellenlängenbereiche hinsichtlich einer farblichen Übereinstimmung auf die Farbkanäle abgestimmt sind

Fig. 3 die örtliche Verteilung der Reflexion einer Arterie und einer Vene in einem biologischen Objekt bei einer Mess- und einer Referenzwellenlänge als Schnitt senkrecht zu den Blutgefäßen sowie die Mittelwerte der Reflexionen auf den Blutgefäßen sowie in deren Umgebung

25

Die in Fig. 1 vereinfacht dargestellte bildgebende Einrichtung kann zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens genutzt werden, das sich bevorzugt, jedoch nicht ausschließlich auf Blutgefäße des Augenhintergrundes anwenden lässt.

30

Prinzipiell lässt sich das erfindungsgemäße Verfahren auf optisch zugängliche (und identifizierbare) Blutgefäße von biologischen Objekten anwenden, von denen die zur

spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes erforderlichen spektral verschiedenen, kongruenten monochromatischen Bilder aufnehmen lassen, beispielsweise auch mit einer Spaltlampe, einem Endoskop oder einem

5 Operationsmikroskop.

Gemäß dem vorliegenden Ausführungsbeispiel werden die Bilder vom Augenhintergrund bei einer Messwellenlänge $\lambda_m = 610$ nm, bei der sich die Absorption/Reflexion von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin unterscheidet und bei einer Referenzwellenlänge – einer isosbestischen Wellenlänge $\lambda_i = 548$ nm des Hämoglobins – aufgenommen.

Das kann z. B. mit einer in Fig. 1 gezeigten einfachen und ausgesprochen kostengünstig modifizierten Netzhautkamera

15 erfolgen, deren Beleuchtungssystem in einen gemeinsamen Beleuchtungsstrahlengang 1 mindestens eine Beleuchtungsquelle 2 und insbesondere zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eine Filttereinrichtung 3 enthält, die beleuchtungsseitig auf die Farbkanäle einer elektronischen Farbkamera 4 spektral abgestimmte Wellenlängen bereitstellt.

Zu weiteren, von der Netzhautkameratechnik her bekannten Elementen gehört unter anderem ein Lochspiegel 5, durch dessen zentrale Öffnung ein Aufzeichnungsstrahlengang 6 verläuft.

Über einen, die zentrale Öffnung umschließenden Bereich ist das Beleuchtungslicht durch hier nicht dargestellte optisch abbildende Elemente auf den Augenhintergrund 7 und insbesondere auf die darin befindlichen Blutgefäße und deren Umgebung gerichtet. Vom Augenhintergrund 7 reflektiertes Licht gelangt über den Aufzeichnungsstrahlengang 6 und über wiederum

30 nicht dargestellte optisch abbildende Elemente zu einem bildgebenden Aufzeichnungssystem, wofür im vorliegenden Ausführungsbeispiel die Farbkamera 4 vorgesehen ist, deren Kamerasteuerung mit einer zentralen Steuer- und

Auswerteeinheit, insbesondere einem Steuer- und Auswerterechner 8 verbunden ist. Auch ein Netzteil 9, welches zur Stromversorgung der beiden Beleuchtungsquellen 2 und 10 dient, ist mit dem Steuer- und Auswerterechner 8 verbunden und 5 ebenso entsprechende Kippsspiegelansteuerungen.

Es ist für die Erfindung unerheblich, ob nur die eine kontinuierliche Beleuchtungsquelle 2 oder nur die als Blitzbeleuchtungsquelle ausgeführte Beleuchtungsquelle 10 10 vorgesehen oder ob die beiden Quellen 2 und 10, wie in Fig. 1, gemeinsam verwendet werden, ebenso auch deren Einkopplung in den gemeinsamen Beleuchtungsstrahlengang 1, die in diesem Fall über einen Klappspiegel 11 in klassischer Weise erfolgt.

15 Von größerer Bedeutung ist jedoch, dass ausgehend von der spektralen Charakteristik der Farbkamera 4 die Filtereinrichtung 3 ausgewählt und in den Beleuchtungsstrahlengang 1 eingesetzt wird, so dass zur gleichzeitigen, farblich unterschiedlichen Beleuchtung des 20 Augenhintergrundes 7 mindestens die Mess- und die Referenzwellenlänge λ_m und λ_i erzeugt werden können, von denen jede auf einen der Farbkanäle FK_j ($j = 1, 2, 3$) der Farbkamera 4 hinsichtlich einer farblichen Übereinstimmung entsprechend Fig. 2 abgestimmt ist.

25

Als optische Filter 3 eignen sich Schichtenfilter, wie Dualbandpassfilter bis hin zu Triplebandpassfilter, die besonders zur nachträglichen Integration bevorzugt in einem Abschnitt mit parallelem Strahlenverlauf im 30 Beleuchtungsstrahlengang 1 von bereits aufgebauten Systemen geeignet sind. Auch ein aus kreissektorförmigen Filterbereichen mit unterschiedlichen spektralen Filtereeigenschaften zusammengesetzter, geometrisch

strukturierter Filter, dessen Kreissektoren gleiche oder unterschiedliche Sektorflächeninhalte aufweisen können, sind geeignet, müssen aber in der Nähe der Aperturebene angeordnet werden.

5

Von den vorzugsweise über einen Bildverarbeitungs-Algorithmus bei $\lambda_i = 548$ nm zu identifizierenden Blutgefäßen sowie deren gefäßfreier Umgebung werden die Intensitäten der Reflexionen in den Bildern bestimmt, auf deren Grundlage die

10 Sauerstoffsättigung in nachfolgend beschriebener Weise ermittelt wird. Das kann anhand einzelner Bildpunkte erfolgen, oder es wird in geeigneter Weise über mehrere Bildpunkte gemittelt.

15 Die den Blutgefäßen benachbarten Bildpunkte werden dann als Umgebung verwendet, wenn darin kein weiteres Gefäß erkannt wird. Nachdem die Gefäßrichtung bestimmt ist, wird senkrecht zu dieser Richtung über die Reflexionswerte aller zum Blutgefäß gehörenden Bildpunkte gemittelt. Dabei können 20 spiegelnde Reflexe auf dem Blutgefäß von der Mittelung ausgeschlossen werden. Es ist auch möglich, dass in Gefäßrichtung mehrere, senkrecht zur Gefäßrichtung gemittelte Reflexionswerte bestimmt werden und dass über diese wiederum ein (gleitender) Mittelwert gebildet wird. In ähnlicher Weise 25 kann auch die Mittelung in der Gefäßumgebung erfolgen.

Gemäß der Erfindung wird ein Verhältnis der optischen Dichten ODR verwendet, das sich als Quotient der Logarithmen der Verhältnisse der Reflexion R_u von der gefäßfreien Umgebung und 30 der Reflexion R_g auf einem Blutgefäß bei der Messwellenlänge λ_m und der Referenzwellenlänge λ_i darstellen lässt:

$$ODR = \frac{\log \frac{R_u(\lambda_m)}{R_g(\lambda_m)}}{\log \frac{R_u(\lambda_i)}{R_g(\lambda_i)}} \quad (1)$$

Die Sauerstoffsättigung OS in % in dem betreffenden Blutgefäß bestimmt sich aus (1) als lineare Funktion

5

$$OS = 100 - (ODR - a) / b - c + d \quad (2)$$

wobei das lineare Glied a als Offset und der Anstieg b aus Messreihen über eine genügend große Anzahl von Blutgefäßen empirisch zu bestimmen sind, beispielsweise durch den Vergleich mit Normalwerten entsprechend einem spektrometrischen Verfahren nach der DE 199 20 157 A1. Variable Größe c und d stellen Korrektive dar, wobei c zur Korrektur der Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Gefäßdurchmesser und d von der Pigmentierung der lokalen Umgebung des Blutgefäßes dient.

Die Korrektive c und d können für Arterien und Venen verschieden sein. Vorzugsweise kann die Unterscheidung zwischen Arterien und Venen anhand eines Schwellwertes für ODR getroffen werden und ist somit automatisierbar.

Die Korrektive c und d bestimmen sich als lineare Funktionen des Gefäßdurchmessers g bzw. der Pigmentierung i aus

25

$$c = (e - g) \cdot f \quad (3)$$

bzw.

$$30 \quad d = (h - i) \cdot j \quad (4)$$

wobei e und f sowie h und j als Konstanten in entsprechenden Messreihen empirisch so zu ermitteln sind, dass die Korrelation zwischen Gefäßdurchmesser und Sauerstoffsättigung
5 verschwindet.

Während der Gefäßdurchmesser g separat gemessen werden kann, lässt sich die Melanin - Pigmentierung des Augenhintergrundes aus den Reflexionswerten in der lokalen Umgebung des
10 Blutgefäßes bestimmen und ergibt sich aus

$$i = \log \frac{R_u(\lambda_m)}{R_u(\lambda_i)} \quad (5)$$

Zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers g eignet sich besonders
15 eine Methode gemäß der DE 196 48 935 A1, die den Gefäßdurchmesser g nach einer Gefäßkantenerkennung als Abstand zwischen interpolierend gebildeten fotometrischen Gefäßkantenschwerpunkten bei korrigierter Schräglage der Gefäßkanten ermittelt.

20

Handelt es sich bei dem Blutgefäß um eine Vene, ergeben die empirisch bestimmten Konstanten bei Verwendung einer beleuchtungsseitigen Filterung mit Transmissionsbereichen von $\lambda_i = 548 \text{ nm} \pm 5\text{nm}$ und $\lambda_m = 610 \text{ nm} \pm 5\text{nm}$ sowie einer Farbkamera
25 HVC 20A von Hitachi folgende Werte:

$$a=0,03556$$

$$b=0,0032$$

$$e=130$$

30 $f=0,22$

$$h=0,2339$$

$$j=55,5$$

Dagegen nehmen die Konstanten f und j für eine Arterie den Wert 0 an, wodurch die Korrektive c und d bei der Bestimmung der Sauerstoffsättigung entfallen. Die Werte a und b sind für
5 Venen und Arterien gleich.

Die Klassifikation der Blutgefäße in Venen und Arterien erfolgt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren automatisch anhand eines ODR-Schwellwertes, wobei es sich bei $ODR > 0,078$ um eine
10 Vene handelt, anderenfalls um eine Arterie.

Gemäß Fig. 3 werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nach der automatischen, durch bildverarbeitende Mittel oder manuellen Erkennung der Blutgefäße Mittelwerte für die
15 Intensität der Reflexion auf der Arterie bzw. der Vene bei der Messwellenlänge von $\lambda_m = 610$ nm und bei der als Referenzwellenlänge dienenden isosbestischen Wellenlänge von $\lambda_i = 548$ nm ermittelt. Außerdem wird die Intensität der Reflexion außerhalb der Blutgefäße, d. h. in der gefäßfreien Umgebung
20 gemessen und daraus der Mittelwert gebildet. Randzonengebiete mit den verschiedensten störenden Einflüssen auf die sauerstoffsättigungsrelevante Reflexion, wie z. B. Gefäßwandeinflüsse oder Schatten des Blutgefäßes auf seinem Untergrund, bleiben bei der Mittelwertbildung
25 unberücksichtigt. Spiegelnde Reflexe auf den Blutgefäßen können automatisch durch bildverarbeitende Mittel oder manuell identifiziert und eliminiert werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht eine Darstellung der
30 Gefäßstruktur im Bild des biologischen Objektes, in der die Sauerstoffsättigung beispielsweise in Falschfarben kodiert wird. Durch den Vergleich mit Normalwerten können Gefäßabschnitte mit pathologisch veränderter

Sauerstoffsättigung ermittelt und im Bild gekennzeichnet werden. Eine statistische Auswertung der Sauerstoffsättigung aller Blutgefäße im Bild erlaubt im Vergleich mit Normalwerten eine globale Aussage zu vorliegenden Pathologien.

5

Weitere diagnostisch wichtige Informationen liefert die Reaktion der Sauerstoffsättigung auf physiologische Provokationen oder Stimulationen (z. B. durch Beleuchtung des Auges mit Flickerlicht, Beatmung des Patienten mit Sauerstoff 10 oder Carbogen).

Hierfür kann die bildgebende Einrichtung gemäß der Fig. 1 zusätzliche, auch zur Stimulation oder Provokation der Blutgefäße geeignete Mittel aufweisen, wie z. B. einen in dem 15 gemeinsamen Beleuchtungsstrahlengang 1 neben der Filtereinrichtung 3 angeordneten steuerbaren optischen Lichtmanipulator 12, dessen Ansteuermodul 13 eine Schnittstelle zu dem Steuer- und Auswerterechner 8 aufweist (gestrichelte Darstellung).

Der programmtechnisch auf vielfache Weise steuerbare Lichtmanipulator 12 stellt ein für sämtliche Beleuchtungsquellen zur Verfügung stehendes gemeinsames Element dar, das durch Modifizierung primären Lichtes, hier der kontinuierlich abstrahlenden Beleuchtungsquelle 2 und der 25 Blitzbeleuchtungsquelle 10, Sekundärlicht erzeugt.

Der Lichtmanipulator ist dazu geeignet, das Licht mindestens einer Lichtquelle in seinem Intensitäts- und/oder Zeitverlauf mit einem zeitlich definierten Bezug zu den Einstellungen der mindestens einen Lichtquelle, der Bildaufnahme und der 30 Auswertung zur adaptiven Anpassung an eine Untersuchungsaufgabe programmtechnisch zu modifizieren. Das Sekundärlicht kann zur Beleuchtung und zur wahlweisen Provokation oder Stimulierung verwendet werden.

Somit lässt sich durch die Beeinflussung der Beleuchtung mittels eines einzigen, in dem Beleuchtungsstrahlengang angeordneten Elementes Multifunktionalität erreichen, indem das in dem Beleuchtungsstrahlengang geführte Licht in seinen
5 Lichteigenschaften funktionsangepasst verändert wird.

Durch Aufnahme und Auswertung pulssynchroner Sequenzen von Bildern können Differenzen der Sauerstoffsättigung in Systole und Diastole als diagnostisches Merkmal gewonnen werden. Wird
10 die gemessene Sauerstoffsättigung mit anderen, lokalen oder globalen Kenngrößen der Mikrozirkulation, wie dem Gefäßdurchmesser, der Geschwindigkeit des Blutflusses oder dem Blutdruck geeignet kombiniert, ist eine detaillierte Beschreibung der Sauerstoffversorgung und des Stoffwechsels im
15 Gewebe möglich.

Patentansprüche

1. Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen durch Bestimmung der Intensität der Reflexion von den Blutgefäßen und deren gefäßfreier Umgebung anhand mindestens zweier spektral verschiedener Bilder und eines empirisch ermittelten Zusammenhangs zwischen der Sauerstoffsättigung und einem Verhältnis der Intensitäten der Reflexion von den Blutgefäßen und ihrer gefäßfreien Umgebung, dadurch gekennzeichnet, dass die Blutgefäße und deren Umgebung zur Aufnahme der spektral verschiedenen Bilder gleichzeitig mit mindestens einer Messwellenlänge und mindestens einer Referenzwellenlänge einer Beleuchtungsstrahlung beleuchtet werden, und dass jede Mess- und Referenzwellenlänge auf je einen Farbkanal einer zur Aufnahme der Bilder dienenden Farbkamera abgestimmt ist, um von diesem Farbkanal empfangen zu werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Messwellenlänge eine Wellenlänge dient, bei der sich die Reflexion von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin unterscheidet und als Referenzwellenlänge eine isosbestische Wellenlänge des Hämoglobins vorgesehen ist.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Sauerstoffsättigung als lineare Funktion des Quotienten der logarithmierten Reflexionsverhältnisse in der gefäßfreien Umgebung und auf dem Blutgefäß bei der Messwellenlänge und der isosbestischen Wellenlänge bestimmt wird, und dass der Anstieg und das lineare Glied der linearen Funktion empirisch aus Messreihen an mehreren Blutgefäßen ermittelt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Störungen durch eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Gefäßdurchmesser und von der Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße durch empirisch ermittelte und additiv zu berücksichtigende Korrektive kompensiert werden.
5
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Korrektiv zur Kompensation des Einflusses des Gefäßdurchmessers eine lineare Funktion des Gefäßdurchmessers ist, deren Anstieg und lineares Glied empirisch bestimmt werden.
10
6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Korrektiv zur Kompensation des Einflusses der Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße eine lineare Funktion der Pigmentierung ist, deren Anstieg und lineares Glied empirisch bestimmt werden.
15
- 20 7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße durch den Logarithmus des Quotienten der Reflexionswerte von der Umgebung der Blutgefäße bei der Messwellenlänge und der isosbestischen Wellenlänge bestimmt wird.
- 25 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass Arterien und Venen anhand des Quotienten der logarithmierten Reflexionsverhältnisse in der gefäßfreien Umgebung des Blutgefäßes und auf dem Blutgefäß bei der Messwellenlänge und der isosbestischen Wellenlänge unterschieden werden.
30

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkennung der Blutgefäße und deren Richtung sowie der gefäßfreien Umgebung automatisch durch bildverarbeitende Mittel oder manuell erfolgt.

5

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass senkrecht zur Richtung des Blutgefäßes über die Reflexionswerte aller zum Blutgefäß gehörenden Bildpunkte gemittelt wird.

10

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass entlang der Richtung des Blutgefäßes mehrere, senkrecht zur Richtung des Blutgefäßes gemittelte Reflexionswerte bestimmt werden, über die der Mittelwert gebildet wird.

15

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass spiegelnde Reflexe auf den Blutgefäßen automatisch durch bildverarbeitende Mittel oder manuell identifiziert und eliminiert werden.

20

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Ermittlung der Sauerstoffsättigung als Reaktion auf physiologische Provokationen oder Stimulationen durchgeführt wird.

25

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die physiologischen Provokationen oder Stimulationen durch Flickerlicht hervorgerufen werden.

30 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass Licht mindestens einer Lichtquelle durch einen in einem Beleuchtungsstrahlengang einer bildgebenden Einrichtung angeordneten Lichtmanipulator programmtechnisch modifiziert

wird, und dass das modifizierte Licht zur Beleuchtung und zur wahlweisen Provokation oder Stimulierung verwendet wird.

16. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die

5 physiologischen Provokationen oder Stimulationen durch Beatmung des Probanden mit Sauerstoff hervorgerufen werden.

17. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die

physiologischen Provokationen oder Stimulationen durch eine
10 Beatmung des Probanden mit Carbogen hervorgerufen werden.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch

gekennzeichnet, dass eine Darstellung der Struktur der Blutgefäße erstellt wird, in der die Sauerstoffsättigung
15 kodiert ist.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch

gekennzeichnet, dass eine Darstellung der Struktur der Blutgefäße erstellt wird, in der die Blutgefäße mit
20 pathologischer Sauerstoffsättigung markiert werden.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch

gekennzeichnet, dass eine Mehrzahl von Sauerstoffsättigungswerten aus einem Gewebeareal bestimmt
25 wird, aus denen durch statistische Auswertung Ergebnisse zur Sauerstoffversorgung und zum Sauerstoffverbrauch in dem Gewebeareal gewonnen werden.

21. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 17, dadurch

30 gekennzeichnet, dass aus Aufnahmen pulssynchroner Sequenzen von Bildern Differenzen der Sauerstoffsättigung in Systole und Diastole als diagnostisches Merkmal gewonnen werden.

22. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Sauerstoffsättigung in Kombination mit anderen lokalen oder globalen Kenngrößen der Mikrozirkulation, wie dem Gefäßdurchmesser, der
5 Geschwindigkeit des Blutflusses oder dem Blutdruck zur Feststellung der Sauerstoffversorgung und des Stoffwechsels in einem Gewebeareal verwendet wird.

23. Verfahren zur spektralphotometrischen Ermittlung der Sauerstoffsättigung des Blutes in optisch zugänglichen Blutgefäßen durch Bestimmung der Intensität der Reflexion von den Blutgefäßen und deren gefäßfreier Umgebung anhand mindestens zweier spektral verschiedener Bilder und eines empirisch ermittelten Zusammenhangs zwischen der Sauerstoffsättigung und einem Verhältnis der Intensitäten der Reflexion von den Blutgefäßen und ihrer gefäßfreien Umgebung, dadurch gekennzeichnet, dass die Sauerstoffsättigung als lineare Funktion des Quotienten der logarithmierten Reflexionsverhältnisse in der gefäßfreien Umgebung und auf dem Blutgefäß bei einer Messwellenlänge, bei der sich die Reflexion von oxygeniertem und reduziertem Hämoglobin unterscheidet und einer isosbestischen Wellenlänge des Hämoglobins als Referenzwellenlänge bestimmt wird, und dass der Anstieg und das lineare Glied der linearen Funktion empirisch aus Messreihen an mehreren Blutgefäßen ermittelt werden.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass Störungen durch eine Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung vom Gefäßdurchmesser und von der Pigmentierung der Umgebung der Blutgefäße durch empirisch ermittelte und additiv zu berücksichtigende Korrektive kompensiert werden.

1 / 2

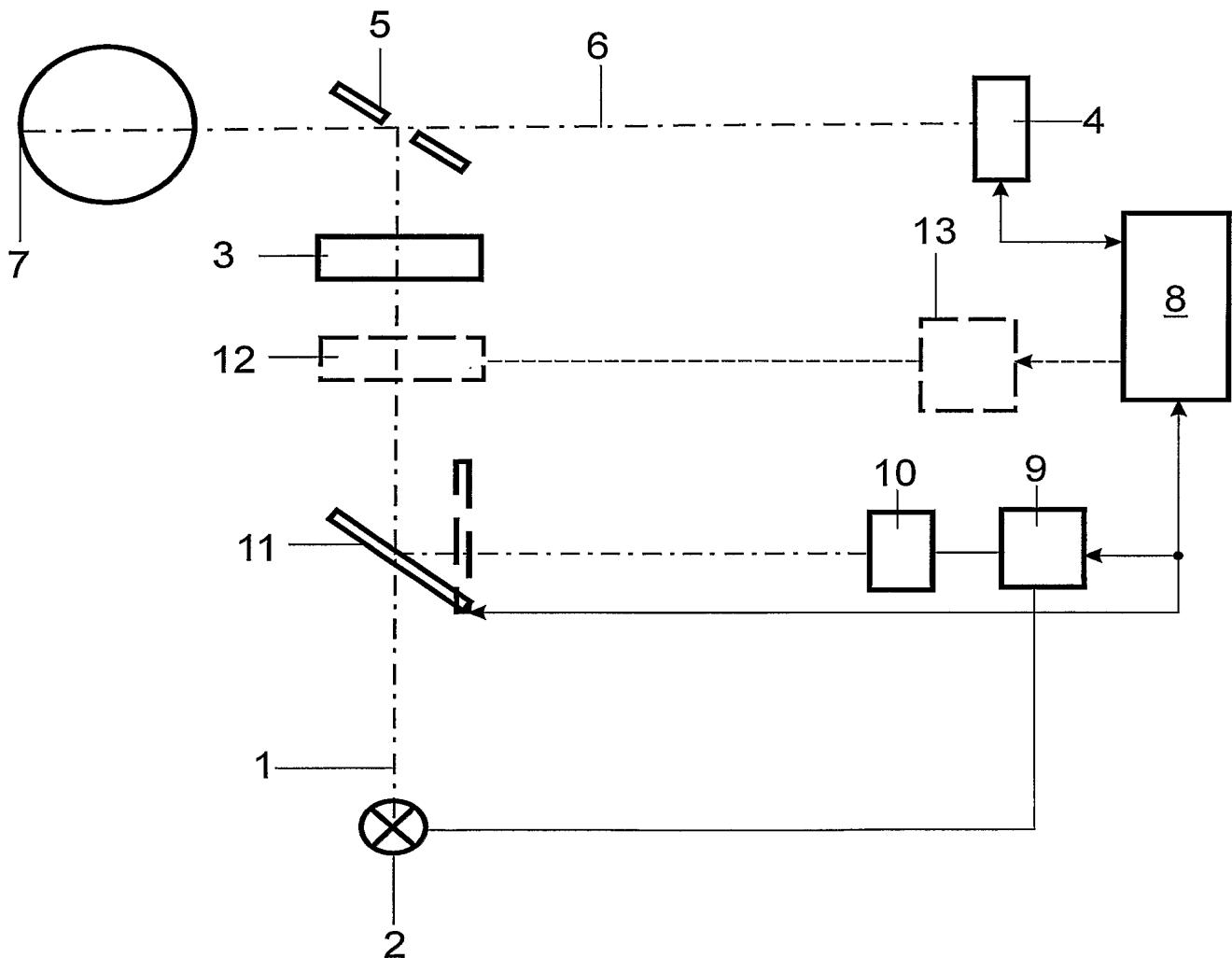


Fig. 1

2 / 2

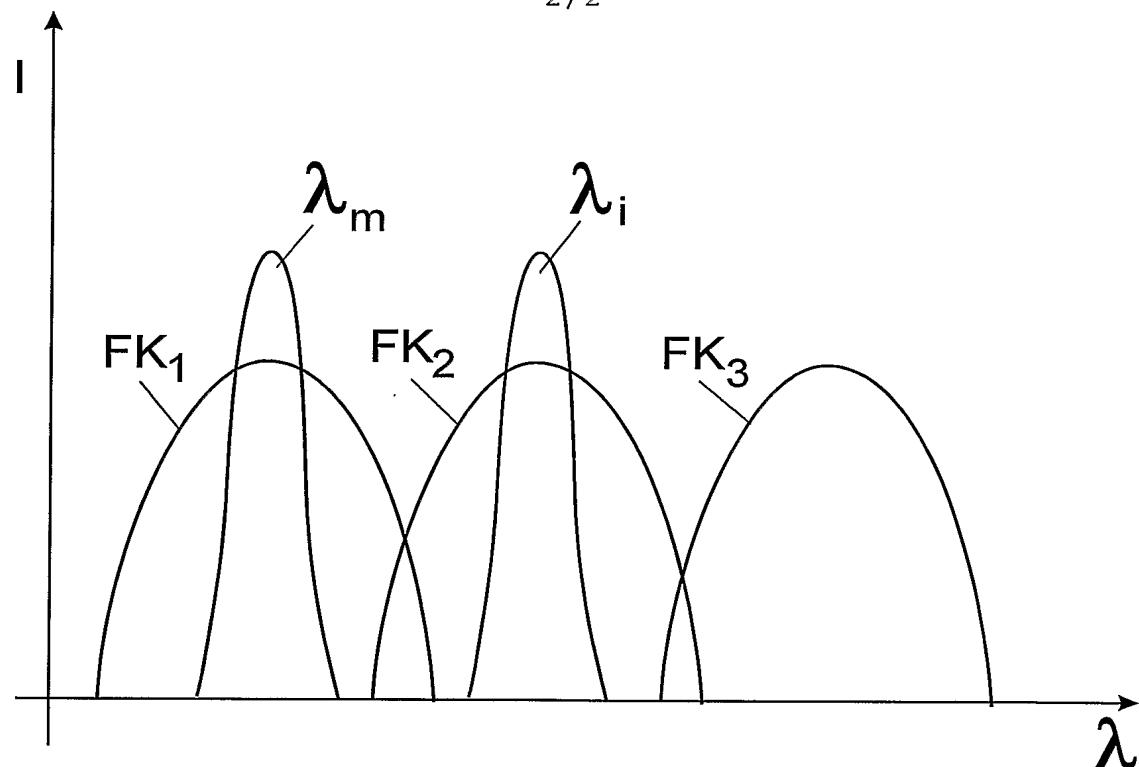


Fig. 2

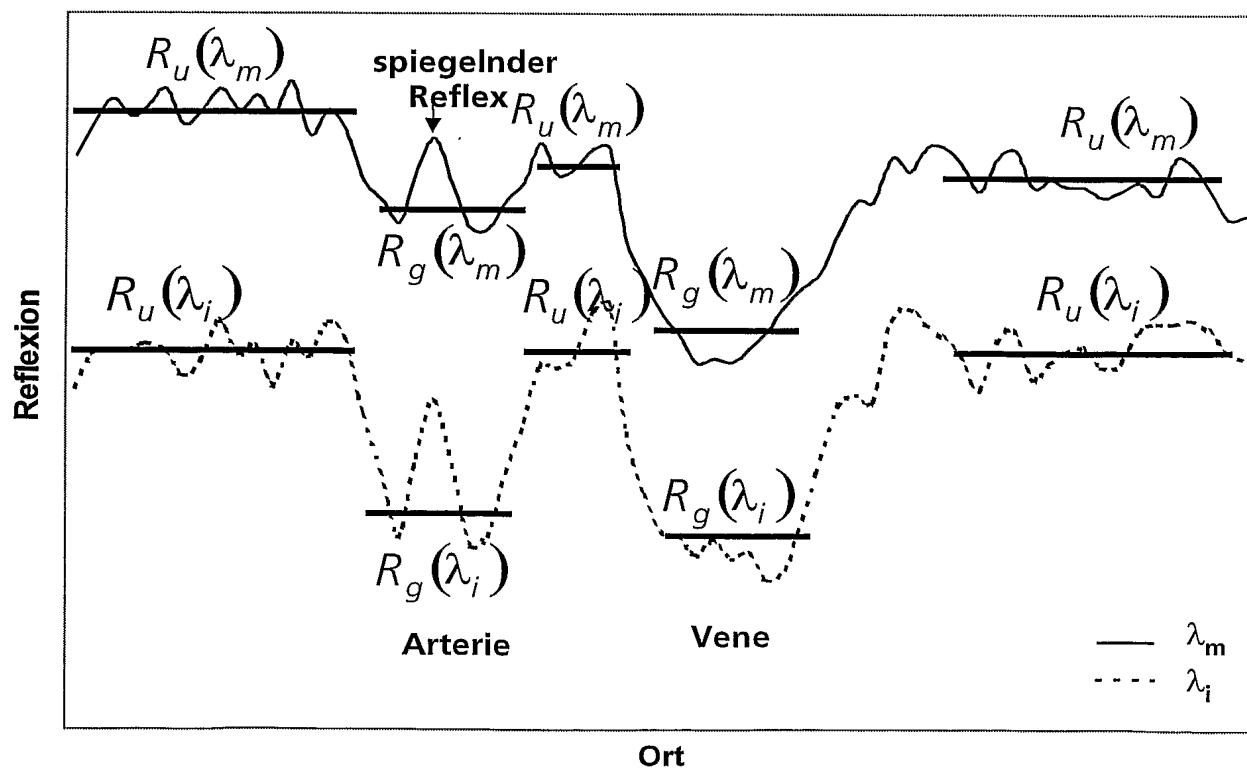


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE2005/000588

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B5/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/06017 A (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION; BEACH, JAMES, M; TIEDEMAN, J) 10 February 2000 (2000-02-10) cited in the application	1-13, 16, 17, 20-24
Y	page 14, line 11 – page 28, line 20 page 34, lines 14-25 figures 1,2 ----- US 6 556 853 B1 (CABIB DARIO ET AL) 29 April 2003 (2003-04-29) column 40, lines 32-51 figure 14e ----- US 2001/056247 A1 (FAUBERT JOCELYN ET AL) 27 December 2001 (2001-12-27) abstract -----	14, 15, 18, 19 18, 19 14, 15

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2005

Date of mailing of the international search report

03/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Willig, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE2005/000588

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE2005/000588

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61B5/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/06017 A (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION; BEACH, JAMES, M; TIEDEMAN, J) 10. Februar 2000 (2000-02-10) in der Anmeldung erwähnt	1-13, 16, 17, 20-24
Y	Seite 14, Zeile 11 – Seite 28, Zeile 20 Seite 34, Zeilen 14-25 Abbildungen 1,2	14, 15, 18, 19
Y	US 6 556 853 B1 (CABIB DARIO ET AL) 29. April 2003 (2003-04-29) Spalte 40, Zeilen 32-51 Abbildung 14e	18, 19
Y	US 2001/056247 A1 (FAUBERT JOCELYN ET AL) 27. Dezember 2001 (2001-12-27) Zusammenfassung	14, 15

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^a Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

26. Juli 2005

03/08/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Willig, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2005/000588